



TITLE:

かさぶたとマクロファージで再生医療

AUTHOR(S):

西東, 洋一; 森岡, 智子

CITATION:

西東, 洋一 ...[et al]. かさぶたとマクロファージで再生医療. 京都大学アカデミックデイ2018: 研究者と立ち話 (ポスター/展示) 2018: 43.

ISSUE DATE:

2018-09-22

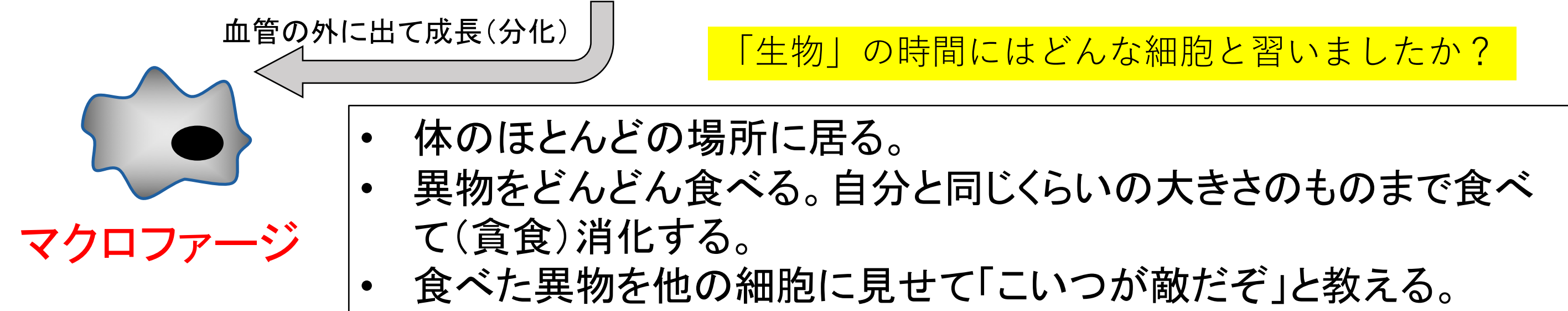
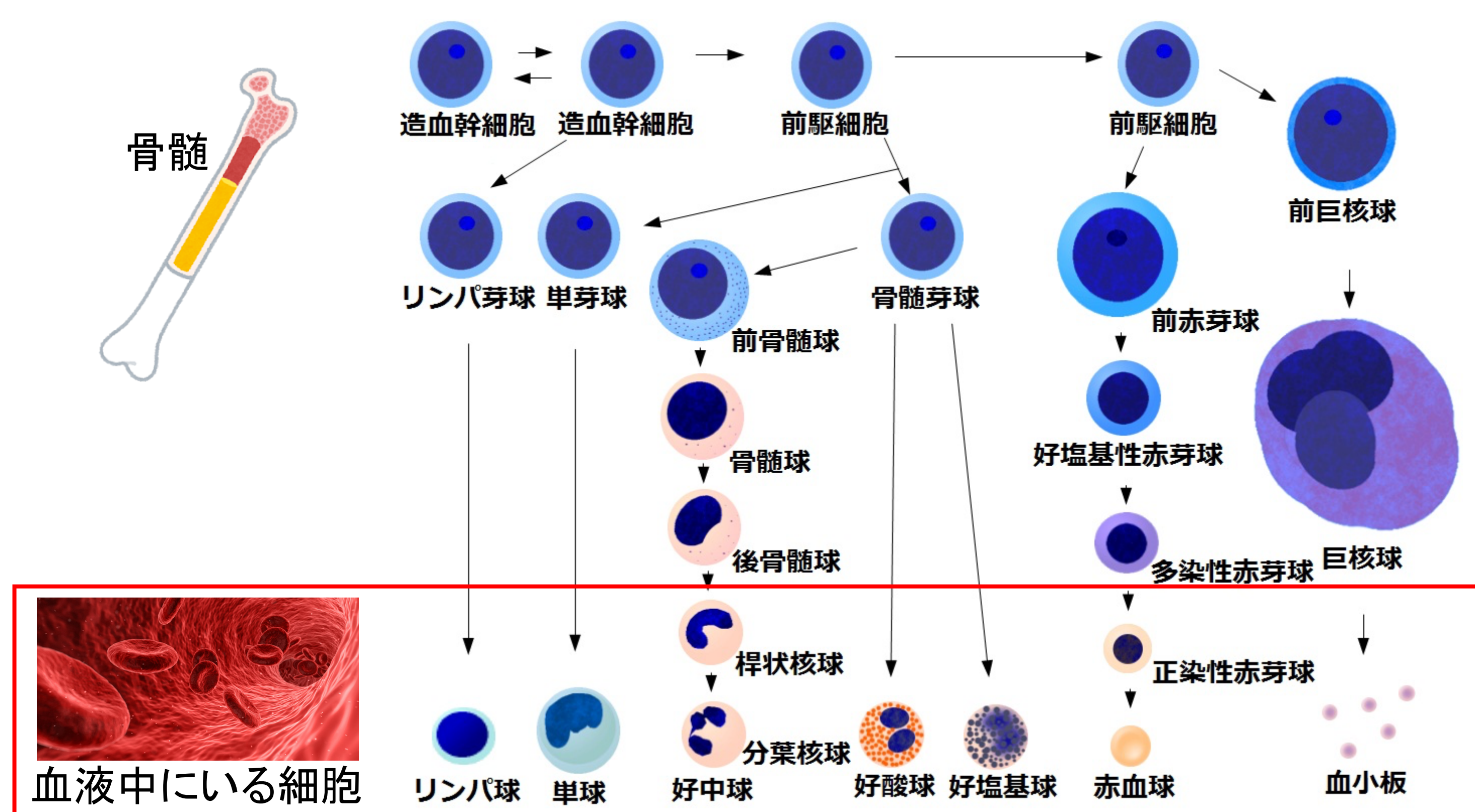
URL:

<http://hdl.handle.net/2433/234918>

RIGHT:

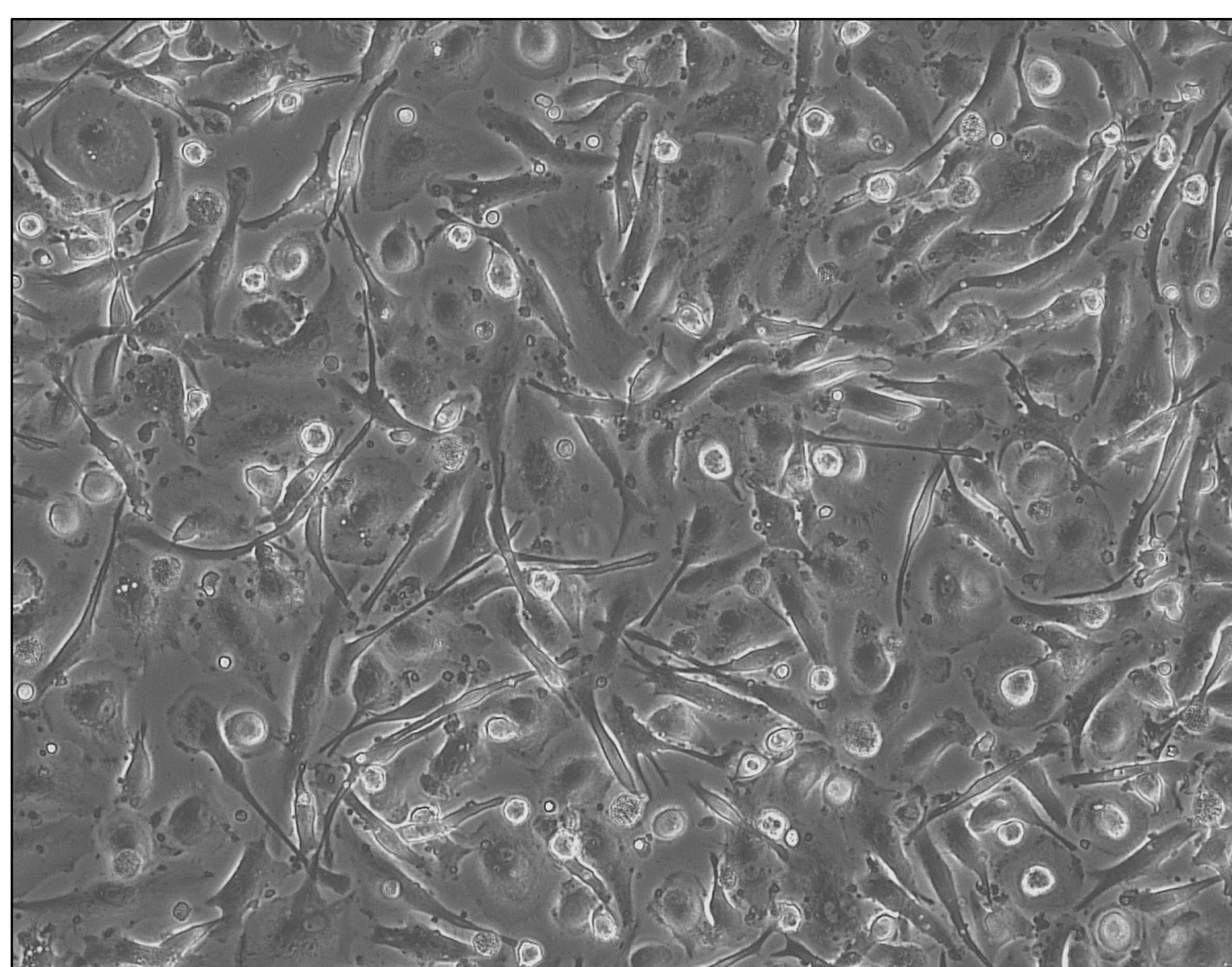
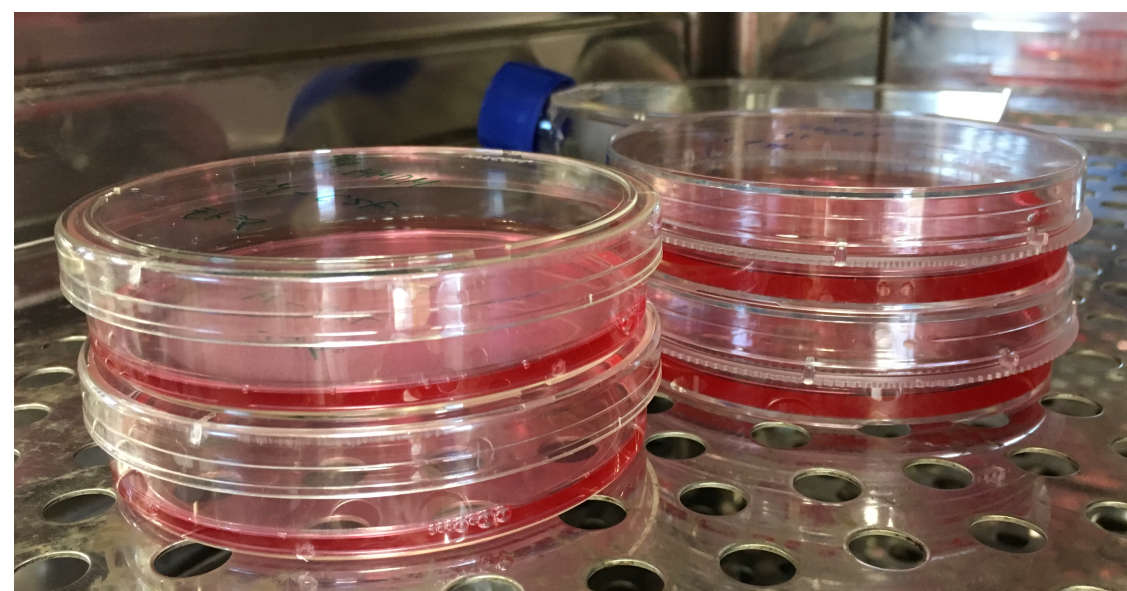
①

マクロファージを知ろう



発表者自身のマクロファージ

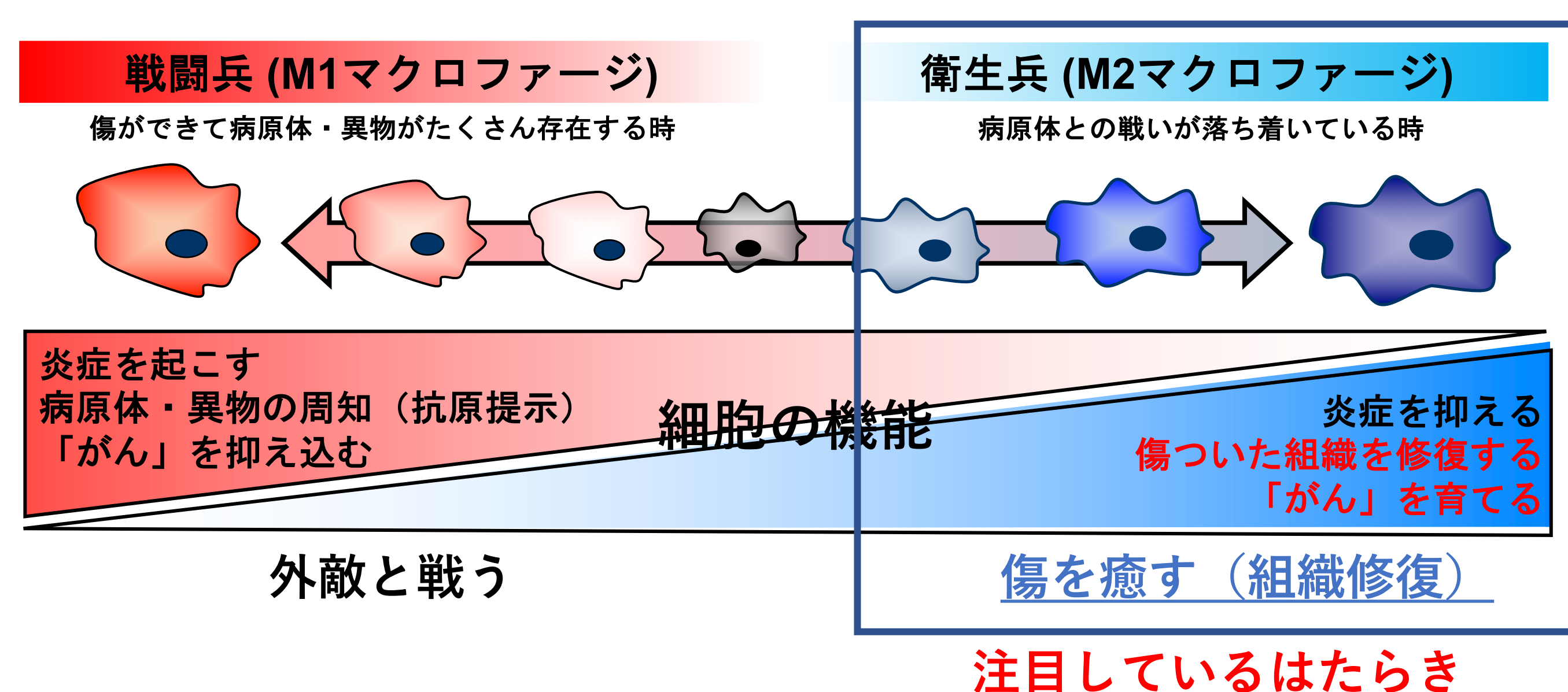
50ccほど採血して単球を取り出し、培養皿に撒くと、底にくっついて育ち、5日くらいでマクロファージに
→体の外での様々な実験に利用



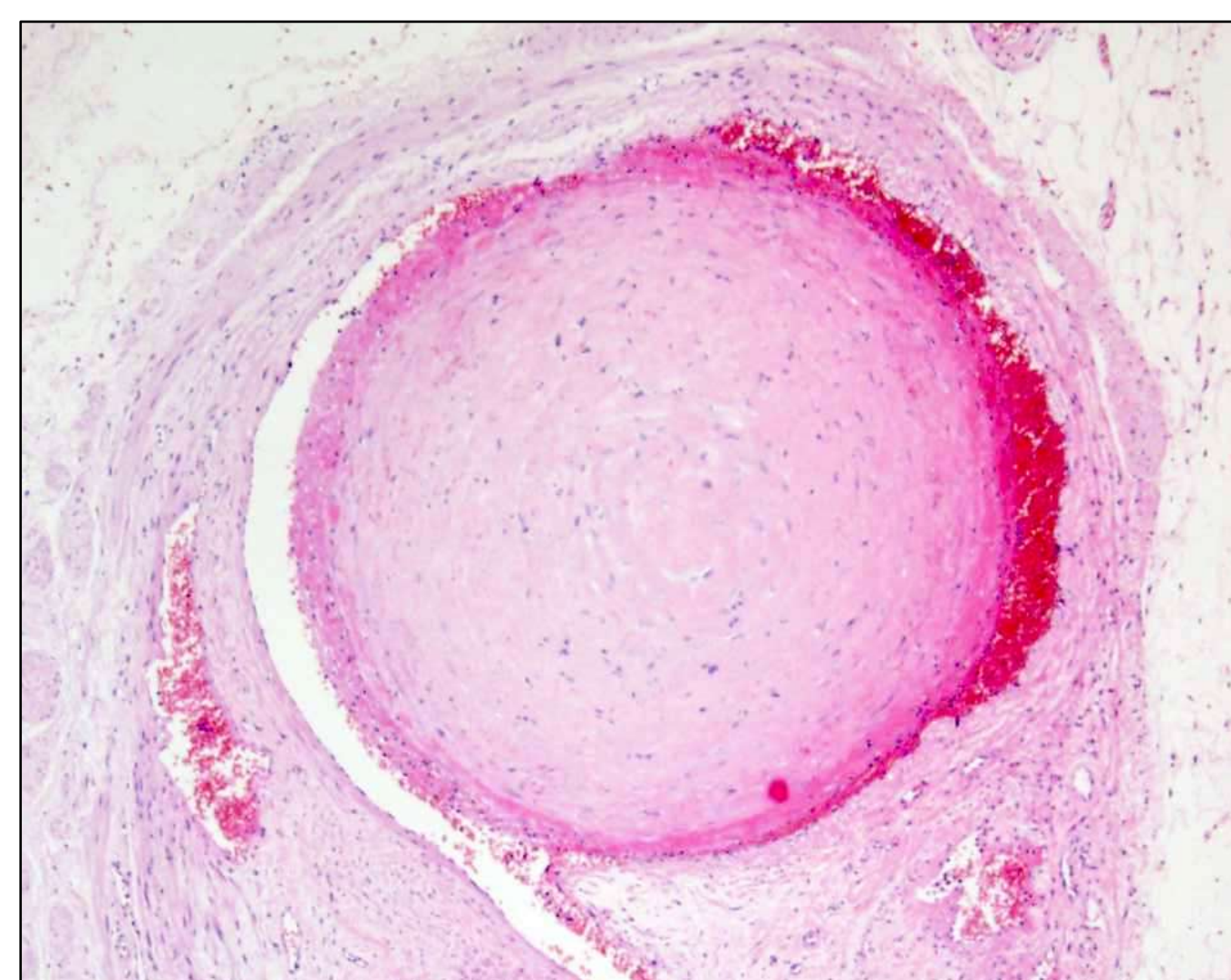
体に入った病原体と戦ったり・食べたり、異物を掃除したり、他の細胞に病原体の侵入を教えたり・・・している細胞？
『それだけではありません！！新しい機能が分かってきました！』

② 多様なマクロファージのはたらき

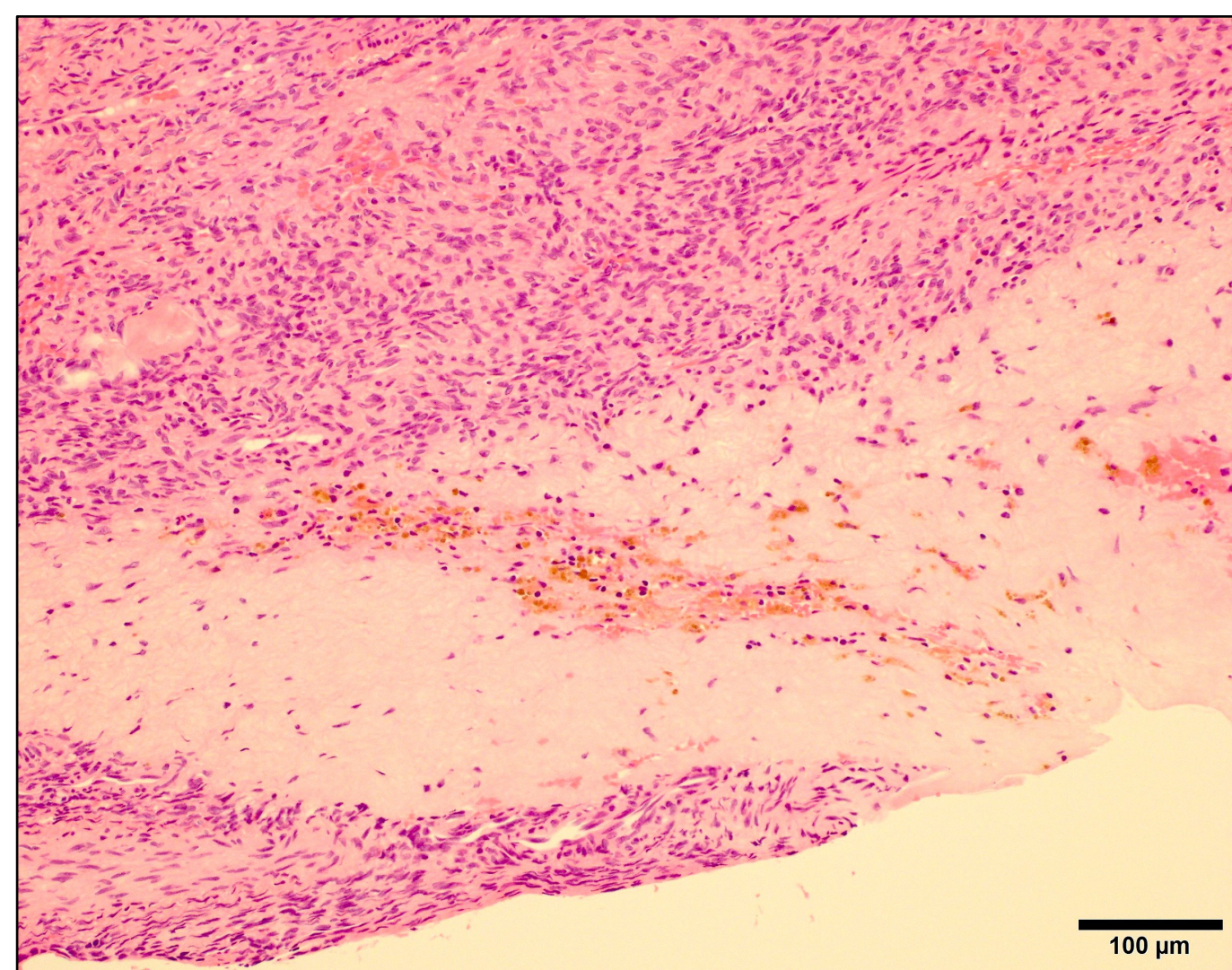
時に「戦闘兵」、時に「衛生兵」
必要に応じてどちらの機能も発揮する



ヒトの体内で実際に傷を治しているマクロファージ



血の塊(血栓)がつまった血管



体の中での出血と炎症が起こった後

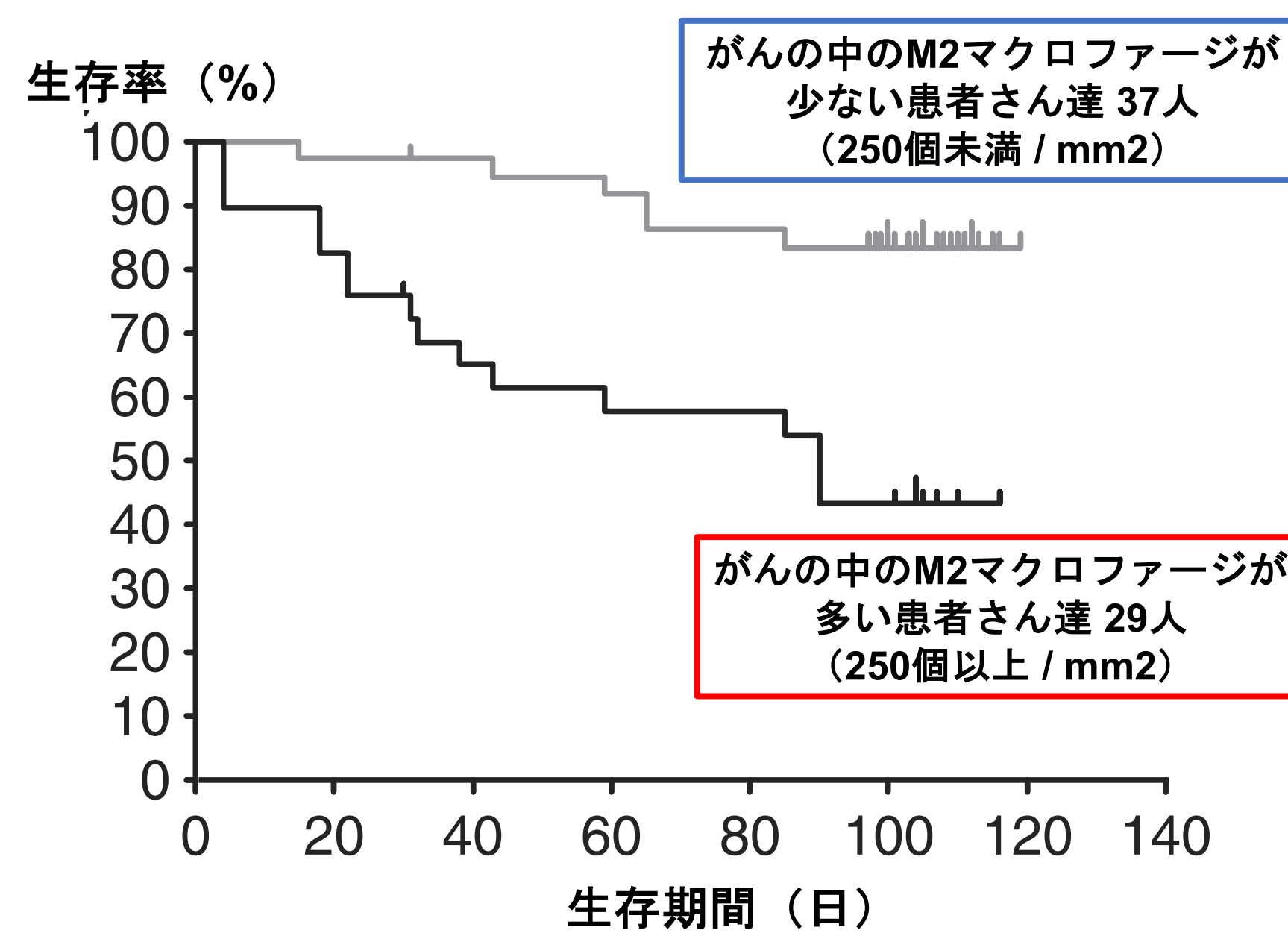
③ マクロファージの困った勘違い

「がん」を治らない傷と勘違いして育てている！？



腎臓がんの患者さん66人を実際に調査してみました

- 外科医が手術で取り出した腎臓がんの中にどれくらいのマクロファージがいるか、病理医が顕微鏡で数える。
- 外科医は手術の後の患者さんが再発していないかを診ていくなかで、いつ再発したか、いつ亡くなったかなどの情報をしっかり集める作業も行う。
- これらの情報を元に、下のような解析を行った。



<分かったこと>

M2 (衛生兵) マクロファージがたくさん入っている腎臓がんの患者さんは、あまり入っていない患者さんよりも早くに亡くなっている。

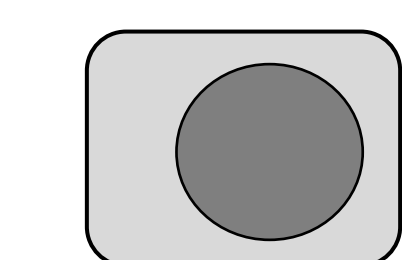
<考えたこと>

マクロファージをたくさん呼びこんでM2 (衛生兵) にすることが出来るがん細胞は、そのサポートのおかげで、育ち(増殖)が早く、環境の変化(例えば抗がん剤の治療)にも強いので、早く大きくなって転移したりする結果、患者さんが早く亡くなってしまうのだろう。

④ やっかいなはたらきを逆手にとる

「がん:癌」ではなく「かん:幹」細胞を育ててもら

「生物」の時間にはどんな細胞と習いましたか？

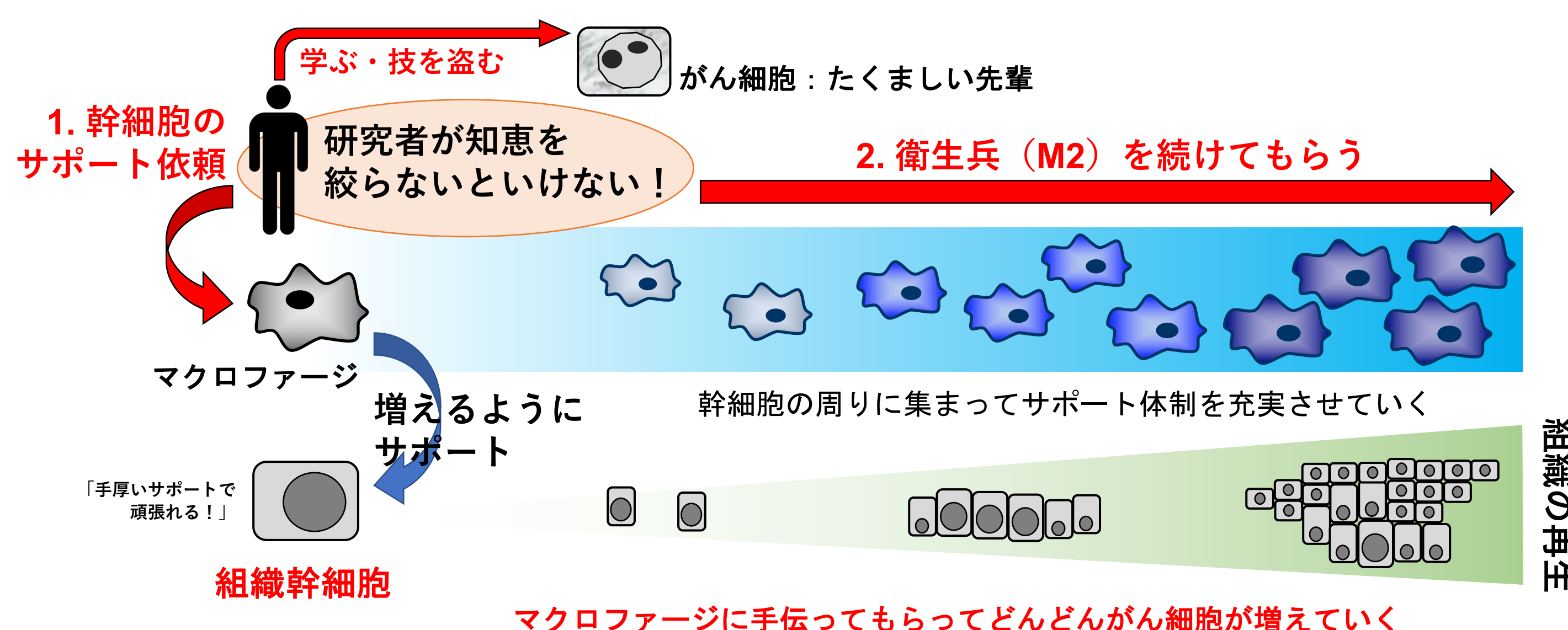


組織幹細胞

- ごく少量だけど体のほとんどの場所に居る。
- 自分自身と自分がある臓器を作るための細胞に分裂し、その細胞が増えることで、元通りに近い臓器を作る可能性を秘めている。(女王バチ/アリのイメージ:女王がいれば巣は再生する)(すりむき傷が治ることで、この細胞の存在を感じることができる?)

名実ともに「がん細胞」に似てなくもない。「幹細胞」がグレたのが「がん細胞」とも言われている。増えるといった能力はあくまでひかえめ。がんのようにには出しゃばらない上品な細胞。だから再生医療は難しい？！

こんなことができれば！



- 再生したい組織の幹細胞のそばにマクロファージを呼び寄せて、幹細胞をサポートする気持ち(衛生兵:M2)にさせないといけない。
- 少しでも早く治るように、衛生兵としてのはたらきを維持しなければならない。
→**ぴったりの機能を持ったものを見つけて外から入れてもいいかも**
→マクロファージを上手に使っているがん細胞にヒントがあるかも

⑤ フィブリンとの出会い

マクロファージを変える機能を持つ「材料」を外から入れたい

＜論文を探して読む＞

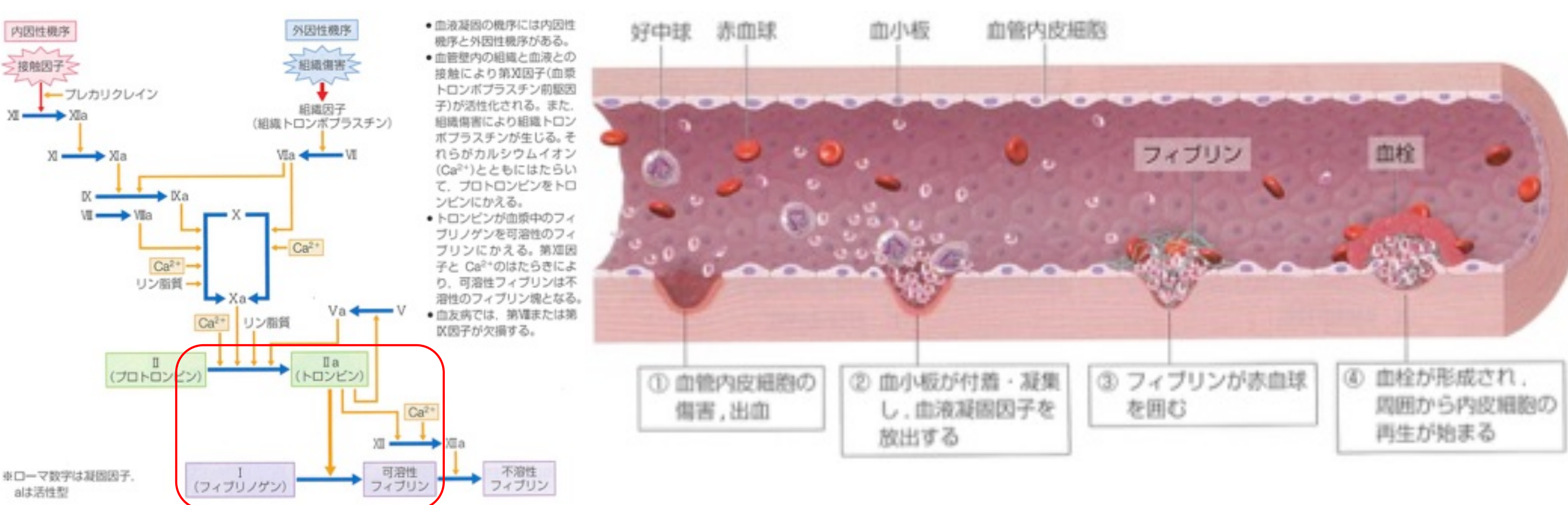
世界中の研究者達に知恵を借りる。既にそういった「材料」の候補が世界のどこかの研究者によって報告されているかもしれない！
→医薬生物系の研究論文の検索サイト：PubMedで検索します。

フィブリン

- 血を一瞬で固めて「かさぶた(血栓)」を作るための優秀なセメント / 接着剤のようなもの。
- フィブリンの原料(フィブリノゲン)は肝臓で作られていて、血の中に溶けていつでもスタンバイ状態。
- 固めるきっかけを与える凝固剤(トロンビン)と出会うとあっという間に固まる。

＜わかったこと＞

マクロファージをM2（衛生兵）側にする力がフィブリン自体にあるらしい（右の論文→）



血が固まる仕組み：看護師さんの学校の教科書から（系統看護学講座 専門基礎分野 疾病のなりたちと回復の促進[1] 病理学）

再生医療のための「材料」に求めること

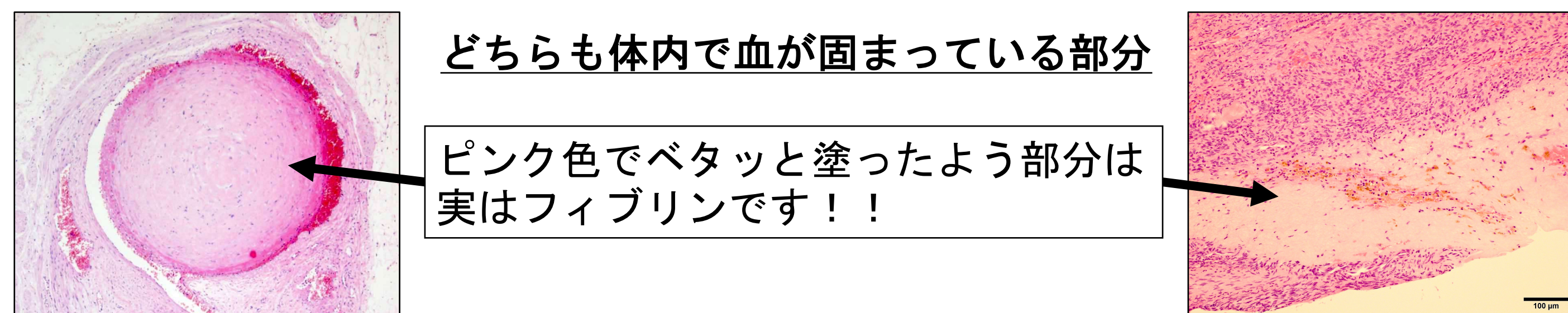
工学部、材料の研究者としての発想

- 体の再生を助ける機能をもっていること
- 体に害が無く、役目を終えたら消えて無くなること
- 安く、簡単に作れること

フィブリンならこれらの条件をクリアできるのでは？！

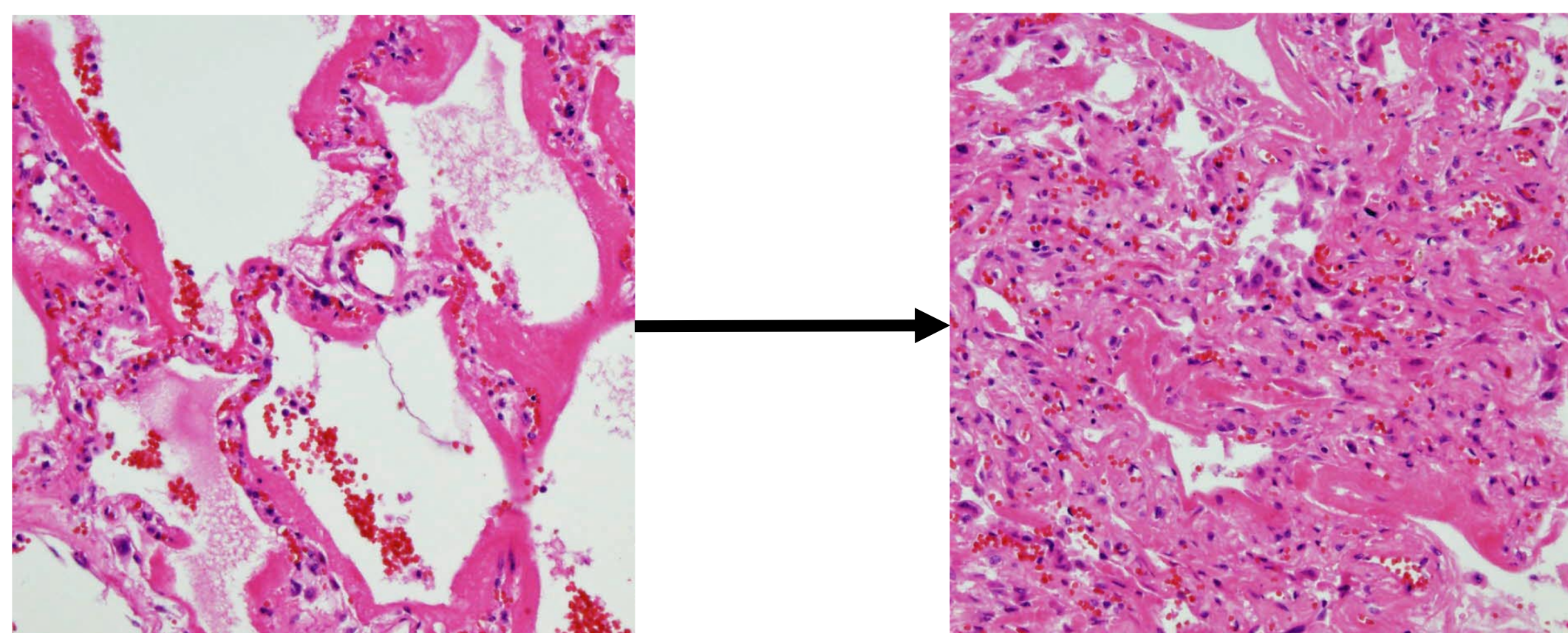
医学部、病理医としての発想

- 体の中で血の塊ができている場所は、必ずマクロファージが寄ってくる。

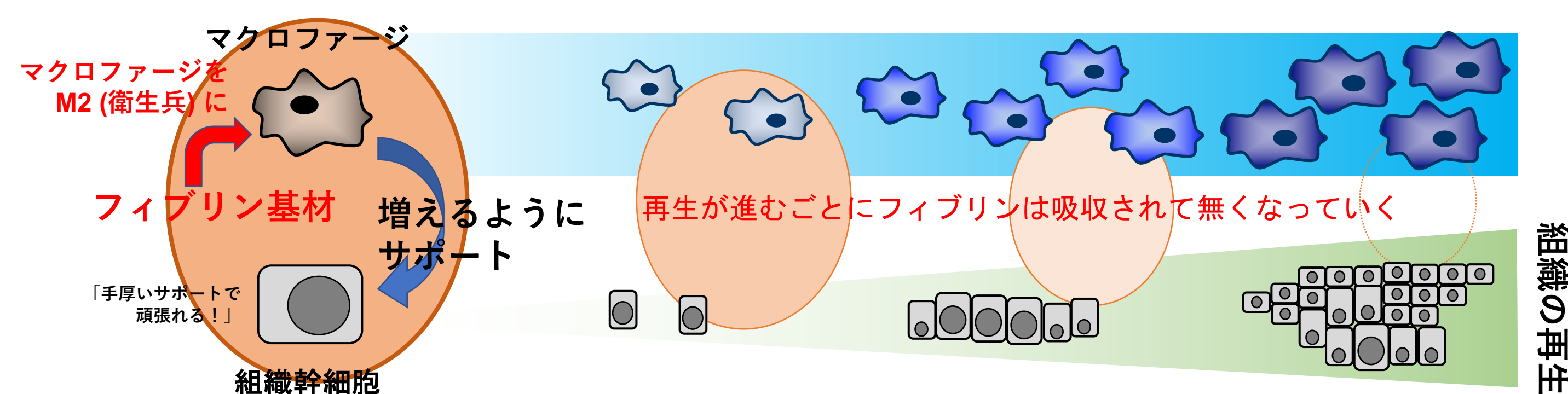


- 数週間のうちにフィブリンは掃除され、肉芽（肉芽）組織という再生組織で置き換わってしまう。

肺：ピンク色のフィブリンが時間が経つと組織に置き換わっています。



医学-工学連携でこんなことができれば！



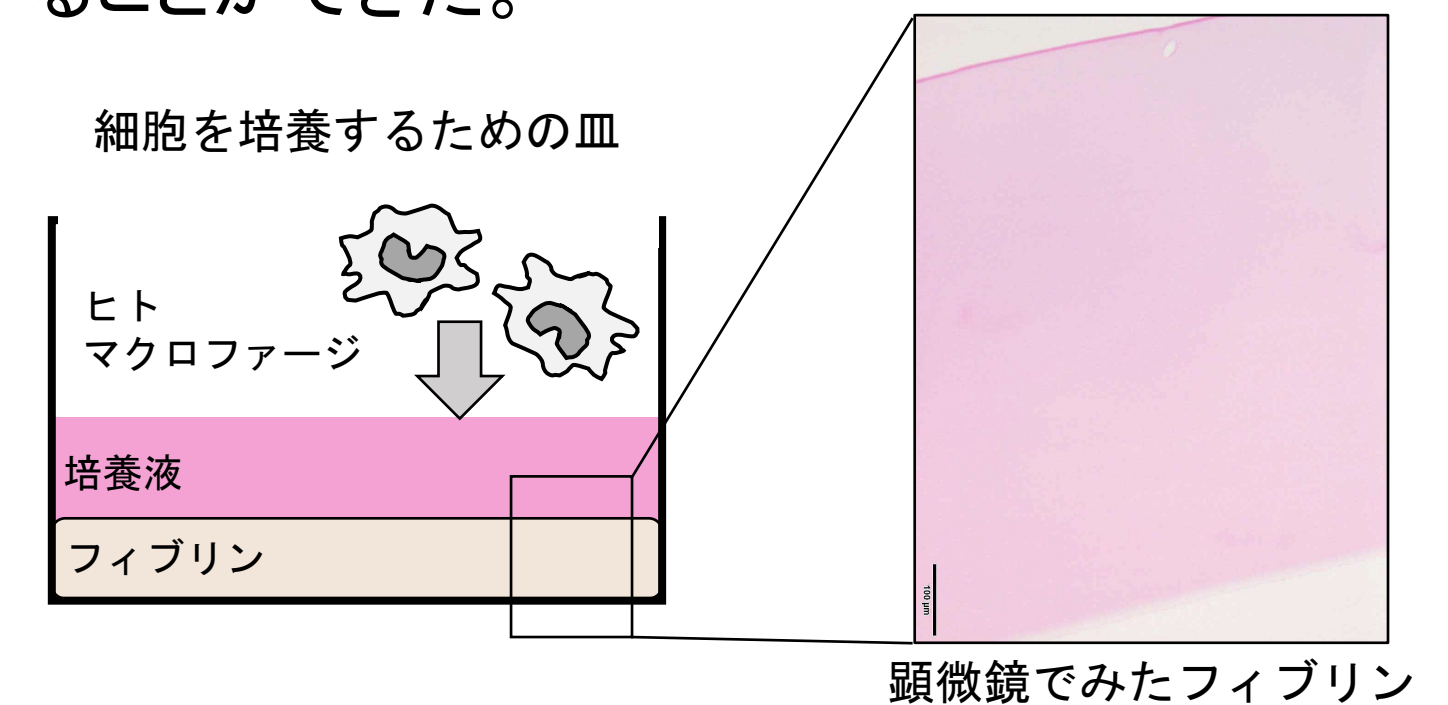
異分野で協力しながら『作って、体に入れて、解析する！』

⑥ フィブリン基材を作ってみた

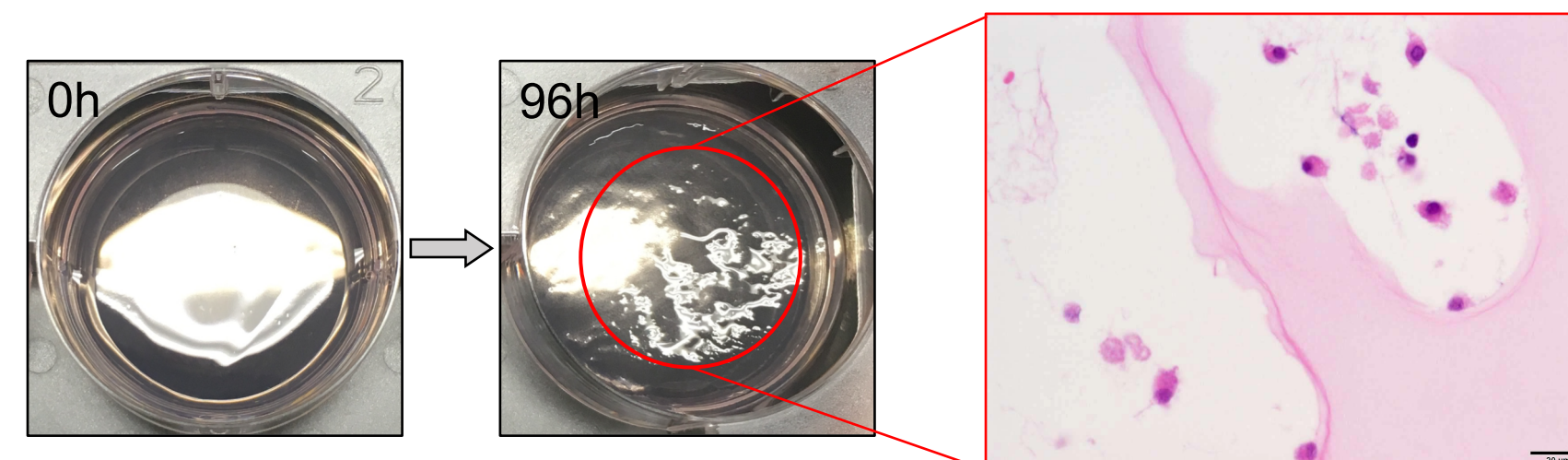
「人工かさぶた」を体の外で作製



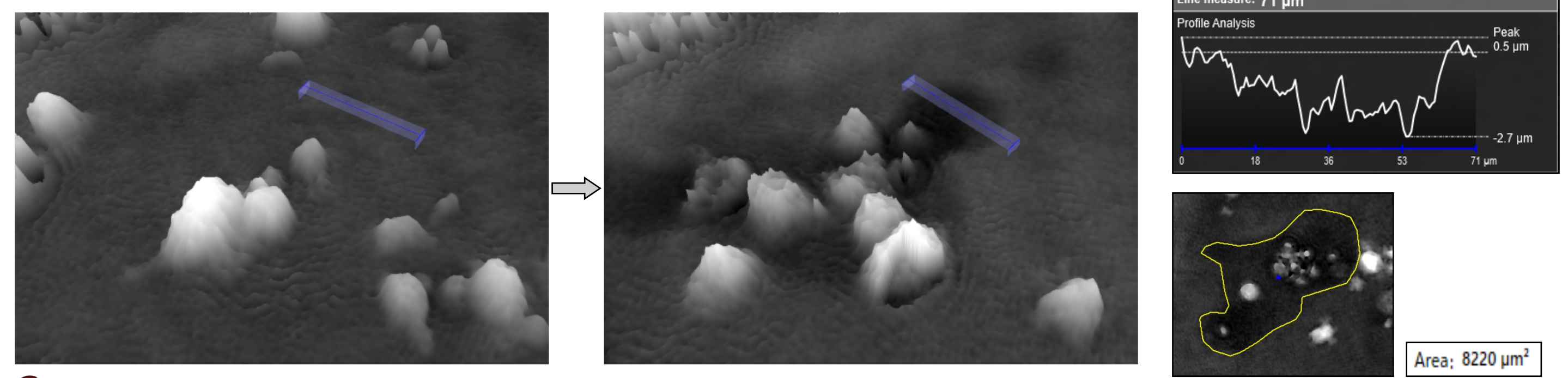
- ウシのフィブリノーゲンとトロンビンが売られていたので作製にチャレンジ。
- 試行錯誤の果てにかなり綺麗なフィブリンを作ることができた。



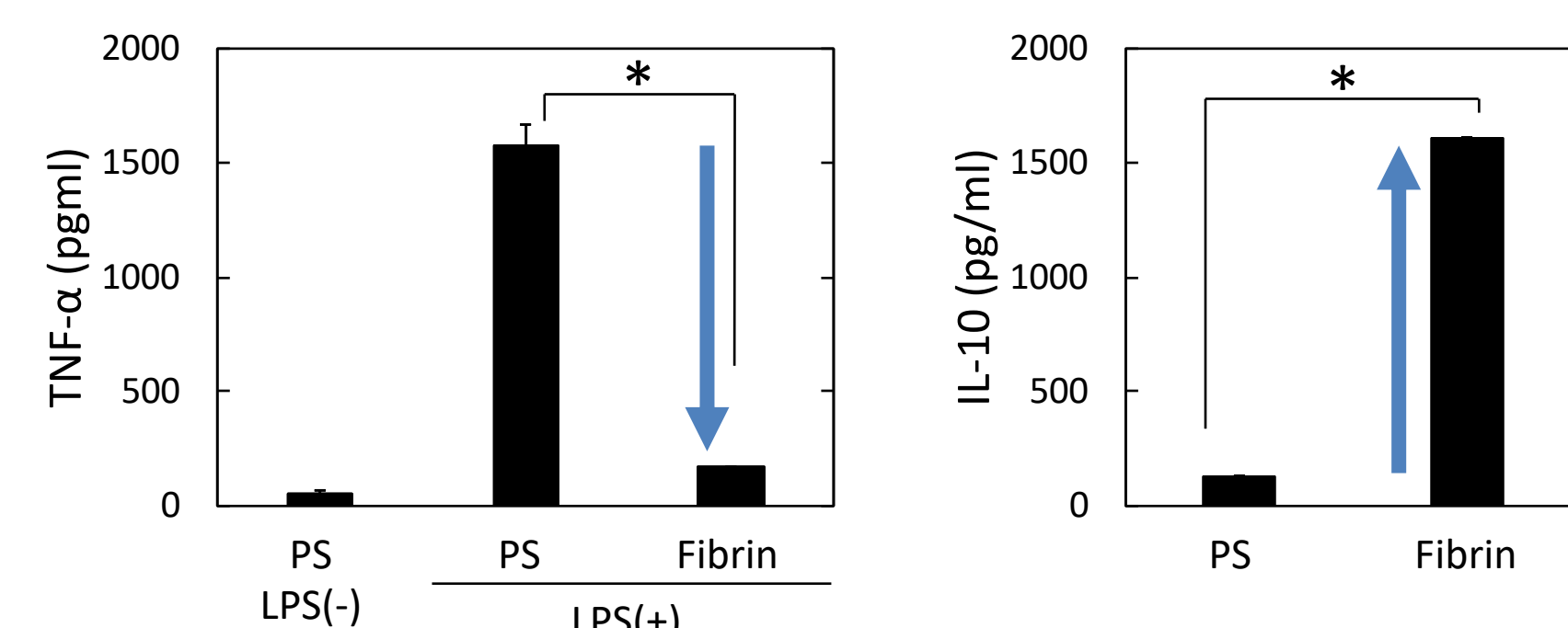
顕微鏡でみたフィブリン



ヒトのマクロファージはフィブリンを溶かして中に入り込んだ



HoloMonitor M4 instrument (Phase Holographic Imaging, Lund, Sweden)



フィブリンがあるとマクロファージは炎症を起こさなくなっていた
＝M2（衛生兵）側



円盤状のフィブリンを作ってマウスの背中に移植：
ヒトと同じようにマクロファージがフィブリンに入り込んできた

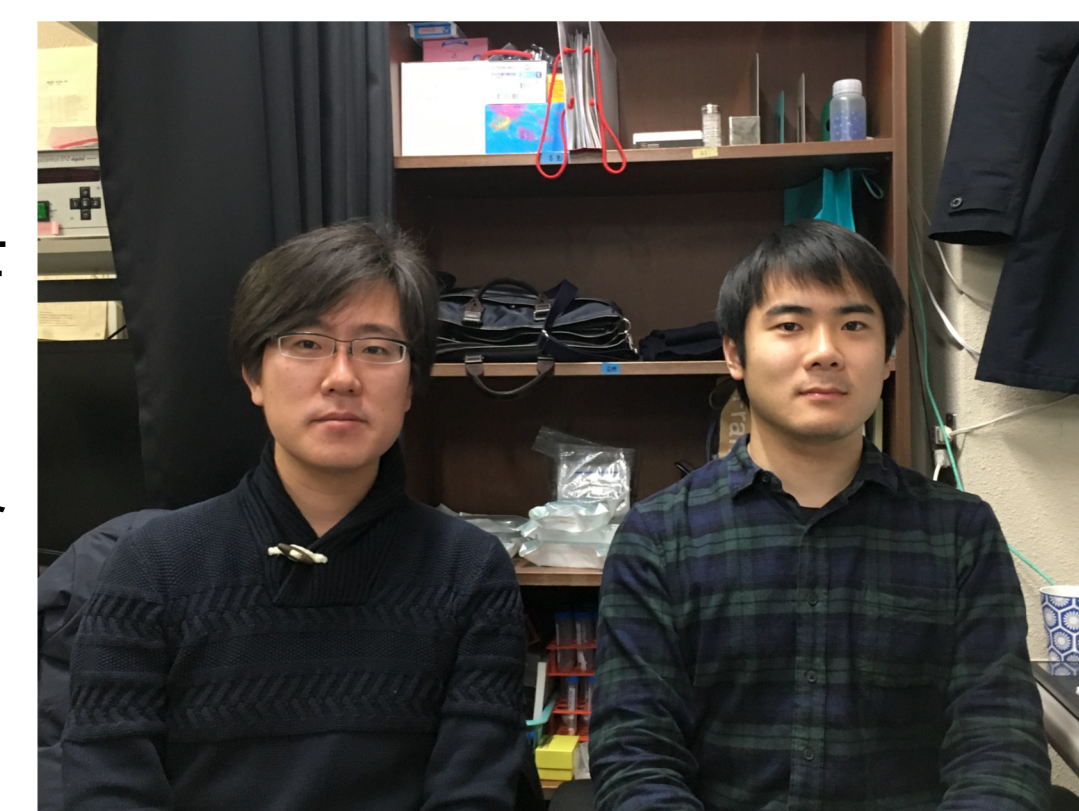
⑦ 研究者紹介

この研究は大学・学部を超えた共同研究です

熊本大学 大学院生命科学研究所 細胞病理学分野	Department of Cell Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University	熊本大学 大学院生命科学研究所 細胞病理学	京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 生体材料学
----------------------------	---	-----------------------------	--------------------------------

西東 洋一
熊本大学 医学部卒 病理医
同大学院 博士課程修了 医学博士

（現在）
京大 生体材料学 学振特別研究員



田中 隆介
京都大学 工学部卒
同大学院 修士課程修了 工学修士

（現在）
花王株式会社

ヒトマクロファージ
の導入と解析

フィブリン基材
の作製と解析

医工連携

『分野を超えた研究は楽しい』

- 分野が変わると必要知識も常識もガラッと変わる
- 全く新しい考え方を教わることも多い
- 逆に意外な共通点に驚かされることも